

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4287050号  
(P4287050)

(45) 発行日 平成21年7月1日(2009.7.1)

(24) 登録日 平成21年4月3日(2009.4.3)

(51) Int.Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/661</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>31/661</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>41/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>41/00</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/12</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>9/14</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>47/06</b>

請求項の数 16 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-542015 (P2000-542015)
(86) (22) 出願日	平成10年11月26日 (1998.11.26)
(65) 公表番号	特表2002-510638 (P2002-510638A)
(43) 公表日	平成14年4月9日 (2002.4.9)
(86) 国際出願番号	PCT/GB1998/003540
(87) 国際公開番号	W01999/051244
(87) 国際公開日	平成11年10月14日 (1999.10.14)
審査請求日	平成16年6月15日 (2004.6.15)
(31) 優先権主張番号	9807298.6
(32) 優先日	平成10年4月3日 (1998.4.3)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	500445550
	ブリタニア ファーマシューティカルズ
	リミテッド
	イギリス国 アールエイチ 1 5 ティーエ
	ス サリー レッドヒル ブライトン ロ
	ード 4 1 / 5 1
(74) 代理人	100079049
	弁理士 中島 淳
(74) 代理人	100084995
	弁理士 加藤 和詳
(74) 代理人	100085279
	弁理士 西元 勝一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癒着を防止する薬剤の製造のためのリン脂質の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

術後の癒着の可能性を低減するために使用する薬剤の製造における表面活性リン脂質組成物 (S A P L 組成物) の使用であって、薬剤が、乾燥粉末として投与されるための乾燥粉末の形態であり、かつ、ジアシルホスファチジルコリン、及び、ホスファチジルグリセロール (P G)、ホスファチジルエタノールアミン (P E)、ホスファチジルセリン (P S)、ホスファチジルイノシトール (P I)、及びコレステリルパルミテート (C P) からなる群から選択される展着剤を含む S A P L 組成物である、使用。

【請求項 2】

展着剤が、ホスファチジルグリセロール (P G) である請求項 1 に記載の使用。

10

【請求項 3】

ジアシルホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C) である請求項 1 又は 2 に記載の使用。

【請求項 4】

S A P L 組成物が、D P P C : P G の重量比が 1 : 9 ~ 9 : 1 の混合物を含む請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

D P P C : P G の重量比が、6 : 4 ~ 8 : 2 である請求項 3 に記載の使用。

【請求項 6】

S A P L 組成物が、組成物の粒子を乾燥粉末大気分散体として投薬するために発射薬と

20

連携するものである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

発射薬が、ヒドロフルオロアルカンである請求項6に記載の使用。

【請求項 8】

S A P L 組成物が、0.5 ~ 20  $\mu$  m の粒子サイズを有する請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

術後の癒着の可能性を低減するために使用する薬剤であって、乾燥粉末として投与されるための乾燥粉末の形態であり、かつ、ジアシルホスファチジルコリン、及びホスファチジルグリセロール ( P G )、ホスファチジエタノールアミン ( P E )、ホスファチジルセリン ( P S )、ホスファチジイノシトール ( P I )、及びコレステリルパルミテート ( C P ) からなる群から選択される展着剤を含む表面活性リン脂質組成物 ( S A P L 組成物 )である薬剤。

10

【請求項 10】

展着剤が、ホスファチジルグリセロール ( P G ) である請求項9に記載の薬剤。

【請求項 11】

ジアシルホスファチジルコリンが、ジパルミトイルホスファチジルコリン ( D P P C ) である請求項9又は10に記載の薬剤。

【請求項 12】

S A P L 組成物が、D P P C : P G の重量比が 1 : 9 ~ 9 : 1 の混合物を含む請求項11に記載の薬剤。

20

【請求項 13】

D P P C : P G の重量比が、6 : 4 ~ 8 : 2 である請求項11に記載の薬剤。

【請求項 14】

S A P L 組成物が、組成物の粒子を乾燥粉末大気分散体として投薬するために発射薬と連携するものである請求項9 ~ 13のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 15】

発射薬が、ヒドロフルオロアルカンである請求項14に記載の薬剤。

【請求項 16】

S A P L 組成物が、0.5 ~ 20  $\mu$  m の粒子サイズを有する請求項9 ~ 15のいずれか 1 項に記載の薬剤。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、外科手術後の癒着の可能性を低減させる薬剤及びその方法に関する。

【0002】

術後、切断された膜は「交叉癒合 (cross-heal)」し得る。例えば、腹壁は腹膜と癒合し、腹膜に付着することがある。これは、癒着といわれる。腹膜内の癒着の非常に深刻な合併症が腸閉塞である。外科的に治療しないと、これはすぐに致命傷になり得る。1988年、米国では、下腹骨盤腔内の癒着の治療のコストは、およそ11億8000万ドル (米ドル) と推定されている (AH De Cherney and GS diZeregram Surgical Clinics of North America 77(3), 671)。ヒアルロン酸及びカルボキシメチルセルロースからなるシートのような物理的障壁を提供することによって、癒着を減らす試みがなされてきた。初期の障壁は提供されるものの、シートは劣化する。

40

【0003】

天然に存在する表面活性リン脂質及びそのエナンチオマーが、癒着形成の可能性を著しく低減させることができることが予期せずに見出された。

【0004】

本発明によると、手術中、中皮膜に S A P L を投与することを含む、外科手術後の癒着の可能性を低減する方法が提供されている。

【0005】

50

本発明によると、術後の外科手術上の癒着の可能性を低減させる際に使用するための薬剤の製造におけるSAPLの使用が提供されている。

#### 【0006】

種々の条件下で形成された癒着の長さを示す図面を参照して、非限定的な例によって本発明の実施の形態を説明する。

#### 【0007】

前記界面活性剤の膜に対する物理的又は化学的結合が非常に望ましい。適切なリン脂質の例として、ジアシルホスファチジルコリン(DAPC)、例えばジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、ジオレイルホスファチジルコリン(DOPC)及びジステアリルホスファチジルコリン(DSPC)が挙げられる。また、DPPC又は類似の化合物が膜の表面にわたって薄いフィルムを迅速に形成することを助長するために、組成物中に展着剤を含むことが好ましい。他のリン脂質、例えばホスファチジルグリセロール(PG)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)、ホスファチジルセリン(PS)及びホスファチジルイノシトール(PI)、を含む多数の薬剤が、このように作用できる。他の有用な展着剤は、コレステリルパルミテート(CP)である。ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)及び不飽和ホスファチジルグリセロール(PG)を単独で又は組み合わせて使用するのが好ましい。DPPC70重量%及びPG30重量%を含む混合物を使用することができる。この物質は、Britannia Pharmaceutical Limited.からALEC(商標)として市販されている。例えば、British Medical Journal 294 (1984) 991-996にあるように、ALECは、呼吸困難症候群の処置の際に使用することが知られている。

#### 【0008】

新生児の肺におけるALECの作用のメカニズムに関して広く受け入れられている理論は、ALECが表面張力を低下させることによって主に機能することである。通常の腹膜腔には空気と水の境界面がないため、ALEC及び他のSAPLが癒着形成の防止又は癒着形成の可能性の低減に有効であるとは予想されていなかった。しかし、以下に説明する実験データから明らかのように、SAPLは、癒着形成の頻度を実際に低減させることが実験から分かった。

#### 【0009】

40匹のウサギを用いた。腹膜に外科的開口を形成した。対面する腹膜表面を50mmだけ無菌的に剥離した。10匹は、開口を単に閉じた。別の10匹は、閉じる前に剥離部分に透析物を灌流した。さらに別の10匹は、剥離部分に透析物のALEC懸濁液を灌流し、開口を閉じた。最後の10匹は、閉じる前に粉末ALECを剥離部分に吹き付けた。治癒した後、腹膜を再度開き、癒着の存在に注目した。癒着が見つかった場合、その長さを測定した。結果を表1に示す。

#### 【0010】

#### 【表1】

	コントロール	透析物	ALEC & 透析物	ALEC
癒着なしの症例数	1	5	4	5
癒着の全長(mm)	320	197	151	91
コントロールに対する癒着の長さの縮小	-	38%	53%	72%
平均癒着長(mm)	32	19.7	15.1	9.1
標準偏差	5	10.5	9	5

#### 【0011】

(非常に限られた数の試料でも)非常に高い確実性でALEC粉末が癒着形成の可能性を著しく低減させ、また癒着形成の長さを著しく縮小させることが分かる。また、ALECの懸濁液は、処置されなかった場合又は透析物により処置された場合のいずれよりも効果的であるという証拠もある。

【0012】

SAPLは、乾燥粉末大気分散体の形態で使用されるのが好ましい。

【0013】

ホスファチジルグリセロール(PG)は、動物組織の表面に結合できると考えられているため、SAPLの好ましい成分である。また、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)もこのように機能し、SAPLの好ましい化合物である。PGは、本発明で用いられる薬剤においてさらに重要な機能を有し、その機能とは、DPPCを乾燥粉末形態に形成することができる能力である。このような粉末の粒子サイズは臨界的ではなく、制御因子は、サイズが、薬剤が外科手術部位に容易に注入できるようなサイズであることが好ましいということである。一般に、粒子サイズは0.5~100 $\mu$ mの範囲内である。ガストリームでより簡単に運搬される粒子は、0.5~20 $\mu$ m、好ましくは0.5~10 $\mu$ m、より好ましくは0.5~2 $\mu$ mの粒子サイズを有する。この種の微細乾燥粉末は、中皮膜の表面に非常に迅速に吸収される、即ち上皮に結合されると考えられる。本発明で用いられるSAPL組成物は、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)とPGの混合物であることが好ましいが、上記のように、他のリン脂質を用いてもよい。

【0014】

患者の動物性蛋白質に対する感受性の危険を避けるために、一般に薬剤には動物性蛋白質が実質的に存在すべきではない。また、動物性蛋白質は接着性を呈するかもしれないため、組成物から排除するのが好ましい。

【0015】

DPPCは、Sigma Chemical Co. Ltd.から市販されており、また、Baer & Bachrea-Can. J.によるOfBiochem. Physiol 1959; 37, page 953の方法を使用して塩化アシルを用いて人工的に調製することもでき、Sigma (London) Ltd.から市販されている。PGは、Comfurionsら及びDawsonによるBiochem. Biophys Acta 1977; 488; pages 36-42及びBiochem J. 1947;192; pages 205-210の方法によって卵のホスファチジルコリンから調製してもよい。

【0016】

本発明で用いられる薬剤は、一般に、分散装置からガストリームで外科手術部位に誘導できる程度に十分に細かい粒子サイズ分布を有する微細乾燥粉末である。「Alec」として市販されている物質は、主なサイズが0.5~2 $\mu$ mでメジアン粒子径が約1.2 $\mu$ mであるような粒子サイズ分布を有する。しかし、上述のように、より大きな粒子サイズの粉末を本発明で有効に使用できる。本発明の薬剤を、カニューレを介して、例えば注射器に接続して、外科手術部位に誘導してもよい。

【0017】

しかし、発射薬を利用する分散装置を用いるのが好ましい。これらの装置は、ガストリームを形成するためにハロカーボンのような発射薬を用いてもよく、放射ノズルを介して粒子を加速させるためにテーパ付けされた放射ノズル、バッフル又はベンチュリを含んでもよい。適切なハロカーボンとして、例えば「Freon」及び「SUVA」の商標でデュポン(Du Pont)社で販売されているような、低沸点のヒドロフルオロカーボン、ヒドロフルオロクロロカーボン、フルオロクロロカーボンが挙げられる。薬剤として使用可能なヒドロフルオロアルカンは、HFA-134a及び227として市販されている。

【0018】

粉末物質を外科手術部位に投与する投薬装置の一つの適切なデザインが図2及び3に示されている。

【0019】

図2は、投薬装置の側面図である。

## 【 0 0 2 0 】

図 3 は内部を示した同様の図である。

## 【 0 0 2 1 】

図 2 及び 3 を参照すると、ケーシング ( 1 0 ) は二つのプラスチック成形体 ( 1 2 及び 1 3 ) から形成されており、これらの成形体が嵌り合っ

て加圧キャニスター ( 1 4 ) 及びバイアル ( 1 5 ) の容器を形成する。キャニスター ( 1 4 ) は、通常の室温で発射薬を液体に維持するのに十分な圧力で、低沸点液体、好ましくはHFA-134a又はHFC-227のようなヒドロフルオロカーボンを含む。バイアル ( 1 5 ) は、粉末薬剤、例えば「Alec」を含む。キャニスター ( 1 4 ) はリセス ( 1 7 ) に受けられている開放弁 ( 1 6 ) を有し、キャニスターの逆転された端部 ( 1 8 ) 上の指圧によって発射薬がチューブ ( 1 9 ) に解放される。チューブ ( 1 9 ) は、典型的には外径約 2 ~ 3 mm、内径約 0.5 ~ 2 mm の硬質プラスチック、例えばpvc又はポリプロピレンのチューブである。チューブ ( 1 9 ) は弁 ( 1 6 ) を取付部品 ( 2 0 )、そしてバイアル ( 1 5 ) 内に延出するチューブ又は針 ( 2 1 ) に接続する。バイアル ( 1 5 ) はゴムシールで密閉され、該ゴムシールにはチューブ又は針 ( 2 1 ) が貫通し、チューブ又は針の周りをセルフシールする。第 2 の針又はチューブ ( 2 2 ) は、バイアルのネックのゴムシールを通過してバイアル内に部分的に延出し、取付部品 ( 2 3 ) に接続する。取付部品 ( 2 3 ) はカテーテル ( 4 ) に続き、カテーテルから粉末を外科手術部位の所望の領域に向けることができる。図 2 及び 3 に示される投薬装置の利点は、医者又は看護婦が、外科手術部位に粉末を分散させるようにカテーテルを正確に位置させることを確認しながら、「片手で」取り扱うことができることである。カテーテルは必要ではないかもしれない。粉末を単に外科創傷領域に噴射してもよい。

10

20

## 【 0 0 2 2 】

一般に、D P P C 及び P G は、9 : 1 ~ 1 : 9 の重量比で存在し得る。現在の製剤で用いられる組成物は、約 6 : 4 ~ 8 : 2 の重量比で存在している。

## 【 0 0 2 3 】

S A P L ( 又はその活性成分 ) は、外科創傷の環境で急速に破壊されないことが望ましい。分離ライニング又はコーティングの寿命を短縮させる因子の一つは、D P P C 及び / 又は P G を消化できる酵素の存在であろう。このような酵素は、天然に存在する型を構成する左旋性 ( L 型 ) のみを攻撃する。したがって、抗癒着薬剤は右旋性 ( D 型 ) を含むのが好ましく、又は人工調製ルートによって得られるラセミ混合物を少なくとも含むのが好ましい。これは、上述の他の S A P L にも当てはまる。

30

## 【 0 0 2 4 】

粉末分散体として使用する以外の方法として、不活性液体、例えば約 0.9 % の塩化ナトリウム水溶液である、無菌食塩水、好ましくは等張生理的食塩水の分散液として、薬剤を使用してもよい。

## 【 0 0 2 5 】

S A P L は、ホスファチジルグリセロール ( P G ) を単独で、又は他の成分との混合物として含み得る。P G は、非常に微細な分散体を形成できる有用な機能をさらに有する。

## 【 0 0 2 6 】

S A P L は、ジパルミトイルホスファチジルコリン ( D P P C ) を単独で、又は P G のような他の成分との混合物として含み得る。

40

## 【 0 0 2 7 】

好適な実施の形態では、患者の感受性を防ぎ、微細粒子の形成を促進するため、薬剤には動物性蛋白質を実質的に含まない。

## 【 0 0 2 8 】

P G 及び D P P C が共通の溶媒から共沈殿される場合、微細粉末が形成される。D P P C : P G の重量比が約 7 : 3 で、混合物は体温で迅速に分散する。

## 【 0 0 2 9 】

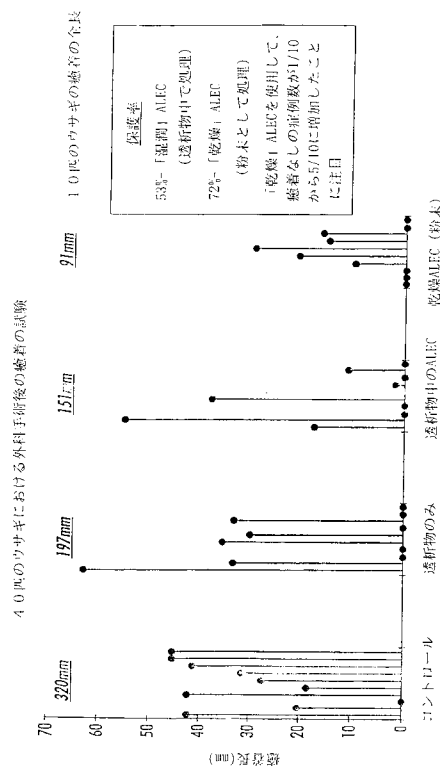
一般に、D P P C : P G の重量比は、9 : 1 ~ 1 : 9、好ましくは 6 : 4 ~ 8 : 2 の範囲にある。

50

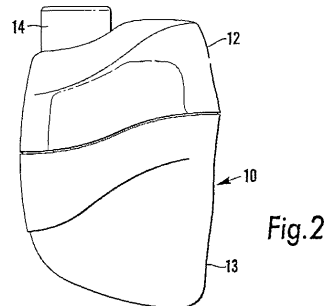
【 0 0 3 0 】

他の活性物質、例えば抗菌剤又は抗細菌剤を薬剤に含有させることが有用である。

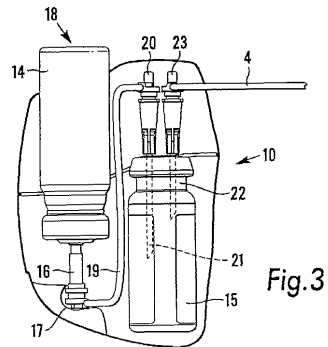
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/24 (2006.01) A 6 1 K 47/24  
A 6 1 K 47/28 (2006.01) A 6 1 K 47/28

(72)発明者 ヒルズ、 ブライアン、 アンドリュー  
オーストラリア国 4 1 6 3 キーンズランド州 クリーヴランド ボウスブリット パレード  
4 4

(72)発明者 ウッドコック、 デレク、 アラン  
イギリス国 エイチピー4 3 エイチエックス ハートフォードシャー パークハムステッド シ  
ュラブランド ロード 2 4

審査官 當麻 博文

(56)参考文献 国際公開第9 1 / 0 1 2 0 2 6 (WO , A 1 )  
THE MERCK INDEX , 米国 , MERCK & CO . , INC . , 1 9 9 6 年 , T  
WELFTH EDITION , 1 3 6 5

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/33-33/44  
A61K 9/00- 9/72  
A61K 47/00-47/48  
A61L 15/00-33/00  
A61P 41/00  
CAplus(STN)  
MEDLINE(STN)  
EMBASE(STN)  
BIOSIS(STN)